

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Duster 0,5 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg dutasterida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka

Duster meke kapsule su duguljaste, žute, neprozirne kapsule bez oznaka koje sadrže bezbojnu ili lagano žutu, uljnu tekućinu ili meku masu. Kapsule su dimenzija 7 mm x 19 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastupa akutne urinarne retencije (AUR) i kirurškog zahvata u bolesnika s umjerenim do teškim simptomima BHP-a.

Za više informacija o učincima liječenja i populaciji bolesnika u kliničkim ispitivanjima, vidjeti dio 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Duster se primjenjuje kao samostalna terapija ili u kombinaciji s alfa-blokatorom tamsulozinom (0,4 mg) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8. i 5.1.).

Doziranje u odraslih bolesnika

Preporučena doza Duster je jedna kapsula (0,5 mg), primijenjena oralno jednom dnevno.

Iako se u ranom stadiju može primijetiti poboljšanje, može proći i do šest mjeseci prije nego što se postigne odgovor na liječenje.

Doziranje u starijih bolesnika

Dozu nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Doziranje kod oštećene funkcije bubrega

Utjecaj oštećene funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan. Ne predviđa se da bi u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije bilo potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.).

Doziranje kod oštećene funkcije jetre

Budući da nije ispitivan utjecaj oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku dutasterida, lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije primjena dutasterida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Duster nije indiciran za primjenu u djece (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Kapsule se moraju progutati cijele, te se ne smiju žvakati ili otvarati jer dodir sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije orofaringealne sluznice. Kapsula se može uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Duster je kontraindiciran:

- za primjenu u žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6.)
- u bolesnika preosjetljivih na ostale inhibitore 5-alfa reduktazeu bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zbog potencijalno povećanog rizika od nuspojava (uključujući zatajenje srca), kombinirano liječenje smije se propisati nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika te nakon uzimanja u obzir drugih terapija koje uključuju i primjenu monoterapija (vidjeti dio 4.2.).

Karcinom prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

U četverogodišnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (ispitivanje REDUCE) ispitala se djelotvornost dutasterida 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u bolesnika s visokim rizikom od razvoja karcinoma prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina kojima su razine PSA bile od 2,5 do 10 ng/ml i u kojih je biopsija prostate bila negativna 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje). Rezultati tog ispitivanja otkrili su višu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom (n=29; 0,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (n=19; 0,6%). Odnos između dutasterida i karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10 nije jasan. Stoga se muškarce koji uzimaju dutasterid mora redovito pregledavati radi procjene rizika razvoja karcinoma prostate (vidjeti dio 5.1.).

Prostata specifični antigen (PSA)

Koncentracija PSA (prostata specifičnog antigena) u serumu važna je komponenta u otkrivanju karcinoma prostate. Duster uzrokuje smanjenje prosječne koncentracije PSA u serumu za oko 50% nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika koji primaju dutasterid nužno je nakon 6 mjeseci liječenja utvrditi nove početne vrijednosti PSA. Nakon toga preporuča se redovito pratiti PSA vrijednosti. Svako potvrđeno povećanje s najniže zabilježene vrijednosti PSA tijekom uzimanja dutasterida, može ukazivati na prisutnost karcinoma prostate ili na nesuradljivost bolesnika na terapiji dutasteridom, te se mora pažljivo procijeniti, čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona vrijednosti za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5-alfa-reduktaze (vidjeti dio 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima dutasterid, nužno je nove vrijednosti usporediti s prethodnim PSA vrijednostima dobivenima za vrijeme liječenja dutasteridom.

Nakon što je utvrđena nova početna vrijednost, liječenje dutasteridom ne utječe na upotrebu PSA kao testa koji može pomoći u dijagnosticiranju karcinoma prostate.

Ukupne vrijednosti PSA u serumu vraćaju se na početno stanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan čak i pod utjecajem dutasterida. Ako liječnici odluče koristiti postotak slobodnog PSA kao pomoć u otkrivanju karcinoma prostate u muškaraca na terapiji dutasteridom, nije potrebno prilagoditi njegovu vrijednost.

Prije započinjanja liječenja dutasteridom, te periodički nakon toga, potrebno je u bolesnika učiniti digitorektalni pregled kao i ostale pretrage za otkrivanje karcinoma prostate.

Kardiovaskularne nuspojave

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija srčanog zatajenja (združeni naziv za prijavljene događaje, prvenstveno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) bila je granično viša u ispitanika koji su uzimali kombinaciju dutasterida i alfa-blokatora, prvenstveno tamsulozina, nego u onih koji nisu uzimali takvu kombinaciju lijekova. U tim kliničkim ispitivanjima incidencija srčanog zatajenja je bila niža u svim aktivno tretiranim skupinama u usporedbi s placebom, a drugi dostupni podaci za dutasterid i alfa blokatore ne podupiru zaključak o povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (vidjeti dio 5.1.).

Neoplazija dojke

Karcinom dojke rijetko je zabilježen u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima i nakon što je lijek stavljen na tržište. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika za razvoj karcinoma dojke u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1.). Liječnici moraju uputiti svoje bolesnike da odmah prijave sve promjene u tkivu dojki kao što su kvržice ili iscjedak iz bradavice.

Promjene raspoloženja i depresija

Kod bolesnika liječenih drugim oralnim inhibitorom 5-alfa reduktaze zabilježene su promjene raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, rjeđe, suicidalne ideje. Potrebno je savjetovati bolesnicima da potraže liječnički savjet ukoliko se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

Oštećenja kapsule

Dutasterid se apsorbira kroz kožu, stoga žene, djeca i adolescenti moraju izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama (vidjeti dio 4.6.). Ako je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom, područje kontakta se mora odmah isprati sapunom i vodom.

Oštećenje funkcije jetre

Dutasterid nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre. Dutasterid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 5.2.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za informacije o smanjenju koncentracije PSA u serumu tijekom liječenja dutasteridom i smjernice za otkrivanje karcinoma prostate, vidjeti dio 4.4.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Primjena zajedno s inhibitorima CYP3A4 i/ili inhibitorima P-glikoproteina:

Dutasterid se većim dijelom eliminira putem metabolizma. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se taj metabolizam katalizira pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Međutim, u farmakokinetičkim ispitivanjima populacije, koncentracije dutasterida u serumu bile su prosječno 1,6 do 1,8 puta veće u malog broja bolesnika koji su istodobno liječeni verapamilom, odnosno diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina), nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna primjena kombinacije dutasterida s lijekovima koji su potentni inhibitori enzima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primijenjen oralno) može povisiti koncentraciju dutasterida u serumu. Daljnja inhibicija 5-alfa reduktaze kod povećane izloženosti dutasteridu nije vjerojatna. Međutim, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida ako dođe do razvoja nuspojava.

Mora se naglasiti da se u slučaju inhibicije enzima dugo poluvrijeme eliminacije može još produljiti, te može biti potrebno više od 6 mjeseci istodobne terapije prije nego što se postigne novo stanje dinamičke ravnoteže.

Primjena 12 g kolestiramina jedan sat poslije primjene jedne doze od 5 mg dutasterida nije utjecala na farmakokinetiku dutasterida.

Učinak dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

Dutasterid nema učinka na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Ovo ukazuje da dutasterid ne inhibira niti inducira CYP2C9 ili transportni P-glikoprotein. Ispitivanja interakcije *in vitro* pokazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

U dvotjednom ispitivanju na malom broju zdravih ispitanika (N=24) dutasterid u dozi od 0,5 mg dnevno nije imao učinak na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. Također nije bilo naznaka farmakodinamičkih interakcija u ovom ispitivanju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Duster je kontraindiciran za primjenu u žena.

Trudnoća

Dutasterid, kao i ostali inhibitori 5 alfa-reduktaze, inhibira pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron. Ako se primijeni u trudnica, može spriječiti razvoj vanjskih genitalnih organa muškog fetusa (vidjeti dio 4.4). Manje količine dutasterida nađene su u sjemenu ispitanika koji su uzimali dutasterid u dozi od 0,5 mg dnevno. Nije poznato dolazi li do štetnog djelovanja na muški fetus ako je majka izložena sjemenu bolesnika liječenog dutasteridom (rizik je najveći tijekom prvih 16 tjedana trudnoće).

Kao i kod primjene svih inhibitora 5-alfa reduktaze, kada je bolesnikova partnerica trudna ili bi mogla biti trudna, preporučuje se izbjegavati izlaganje sjemenu partnera uporabom prezervativa.

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dutasterid u majčino mlijeko.

Plodnost

Dutasterid utječe na karakteristike sjemena (smanjenje broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija) u zdravih muškaraca (vidjeti dio 5.1.). Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sudeći prema farmakodinamičkim svojstvima dutasterida ne očekuje se da bi liječenje dutasteridom utjecalo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

DUTASTERID KAO MONOTERAPIJA

Otprilike 19% od 2167 bolesnika koji su primali dutasterid u dvogodišnjim placebo-kontroliranim ispitivanjima faze III razvilo je nuspojave tijekom prve godine liječenja. Većina nuspojava bile su blage do umjerene naravi i vezane uz reproduktivni sustav. Tijekom sljedeće dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja nije bilo očitih promjena vezanih uz profil nuspojava.

Sljedeća tablica sadrži nuspojave zabilježene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, te iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja povezane su s lijekom prema mišljenju ispitivača (incidencija veća od ili jednaka 1%) i prijavljene s višom incidencijom u skupini bolesnika liječenih dutasteridom nego u skupini liječenih placebom tijekom prve godine liječenja. Kako su nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene putem spontanijih prijava, njihova prava učestalost je nepoznata:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija na temelju podataka iz kliničkog ispitivanja
-----------------	-----------	--

		Incidenција tijekom 1. godine liječenja (n=2167)	Incidenција tijekom 2. godine liječenja (n=1744)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	impotencija*	6,0%	1,7%
	promijenjeni (smanjeni) libido*	3,7%	0,6%
	poremećaji ejakulacije* ^	1,8%	0,5%
	poremećaji dojke ⁺	1,3%	1,3%
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije, uključujući osip, svrbež, urtikariju, lokalizirani edem i angioedem	Incidenција na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet	
		nepoznato	
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (primarno gubitak dlaka na tijelu), hipertrihoza	manje često	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol i oticanje testisa	nepoznato	

* Ovi štetni događaji na reproduktivnom sustavu povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju je nepoznata.

^ Uključuje smanjenje volumena sjemena

⁺ Uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki

DUTASTERID U KOMBINACIJI S ALFA BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Podaci dobiveni tijekom 4 godine ispitivanja CombAT, u kojem je uspoređivan dutasterid 0,5 mg (n=1623) i tamsulozin 0,4 mg (n=1611) primijenjeni jednom dnevno u monoterapiji, te u kombiniranoj terapiji (n=1610), pokazali su incidenciju štetnih događaja, koji su prema mišljenju ispitivača povezani s lijekom, tijekom prve, druge, treće i četvrte godine liječenja i to od 22%, 6%, 4% i 2% za kombinaciju dutasterid/tamsulozin, te 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju tamsulozinom. Uzrok više incidencije nuspojava u skupini bolesnika liječenoj kombiniranom terapijom tijekom prve godine liječenja je veća učestalost poremećaja reproduktivnog sustava, posebice poremećaja ejakulacije.

Sljedeći štetni događaji prema mišljenju ispitivača povezani s lijekom su prijavljeni tijekom prve godine liječenja u CombAT ispitivanju s incidencijom $\geq 1\%$; incidencija tih nuspojava tijekom 4 godine liječenja prikazana je u sljedećoj tablici:

Organski		Incidenција tijekom perioda liječenja
-----------------	--	--

sustav	Nuspojava	1. godina	2. godina	3. godina	4. godina
	Kombinacija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	omaglica				
Poremećaji živčanog sustava	Kombinacija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulozin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Srčani poremećaji	zatajenje srca (združeni pojam ^b)				
	Kombinacija ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulozin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	impotencija ^c				
	Kombinacija ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulozin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	promijenjeni (smanjeni) libido ^c				
	Kombinacija ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulozin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	poremećaji ejakulacije ^{c^}				
	Kombinacija ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulozin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	poremećaji dojke ^d				
	Kombinacija ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulozin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombinacija = dutasterid 0,5 mg u kombinaciji s tamsulozinom 0,4 mg jednom dnevno.

^b Združeni pojam zatajenje srca obuhvaća: kongestivno zatajenje srca, zatajenje srca, zatajenje lijevog ventrikula, akutno zatajenje srca, kardiogeni šok, akutno zatajenje lijevog ventrikula, zatajenje desnog ventrikula, akutno zatajenje desnog ventrikula, ventrikulsko zatajenje, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

^c Ovi štetni događaji na reproduktivnom sustavu su povezani s liječenjem dutasteridom (primijenjenim u monoterapiji i u kombinaciji s tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prekida liječenja, a uloga dutasterida u trajanju tih nuspojava nije poznata.

^d Uključuje osjetljivost i povećanje dojki.

[^] Uključuje smanjenje volumena sjemena.

OSTALI PODACI

Ispitivanje REDUCE je otkrilo višu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8 - 10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom u odnosu na placebo skupinu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Je li učinak dutasterida na smanjenje volumena prostate ili su čimbenici vezani uz samo ispitivanje utjecali na spomenute rezultate, nije utvrđeno.

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljen je karcinom dojke u muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima na zdravim ispitanicima primjenjivane su pojedinačne doze do 40 mg dutasterida na dan (doza 80 puta veća od terapijske) tijekom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi vezano za sigurnost primjene lijeka.

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze od 5 mg na dan tijekom 6 mjeseci i nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na one zabilježene pri terapijskim dozama od 0,5 mg.

Ne postoji specifični antidot za dutasterid te se stoga kod sumnje na predoziranje mora primijeniti simptomatsko i suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav; Inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze, ATK oznaka: G04CB02

Dutasterid smanjuje razinu dihidrotestosterona (DHT) u krvotoku inhibirajući i tip I i tip II izoenzima 5-alfa reduktaze koji su odgovorni za pretvaranje testosterona u 5-alfa dihidrotestosteron.

DUTASTERID KAO MONOTERAPIJA

Učinci na DHT/testosteron:

Učinci dnevnih doza dutasterida na smanjenje DHT ovise o dozi i mogu se primijetiti unutar 1-2 tjedna (smanjenje od 85%, odnosno 90%).

U bolesnika s BHP-om liječenih dutasteridom u dozi od 0,5 mg dnevno, srednje smanjenje DHT u serumu bilo je 94% u prvoj godini te 93% u drugoj godini, a srednje povećanje testosterona u serumu bilo je 19% i u prvoj i u drugoj godini.

Učinak na volumen prostate:

Značajno smanjenje volumena prostate zabilježeno je već mjesec dana nakon početka liječenja te se nastavilo tijekom 24 mjeseca ($p < 0,001$). Dutasterid je uzrokovao smanjenje ukupnog volumena prostate od prosječno 23,6% (sa 54,9 ml na početku na 42,1 ml) nakon 12 mjeseci liječenja, u usporedbi s prosječnim smanjenjem od 0,5% (sa 54,0 ml na 53,7 ml) u skupini koja je primala placebo. Također, već su nakon mjesec dana zabilježena značajna smanjenja ($p < 0,001$) volumena prijelazne zone prostate, koja su nastavljena tijekom 24 mjeseca, s prosječnim smanjenjem volumena prijelazne zone prostate od 17,8% (sa 26,8 ml na početku na 21,4 ml) u skupini koja je primala dutasterid, u usporedbi s prosječnim

povećanjem volumena prijelazne zone prostate od 7,9% (sa 26,8 ml na 27,5 ml) u skupini koja je primala placebo nakon 12 mjeseci. Smanjenje volumena prostate vidljivo tijekom prve dvije godine liječenja u sklopu dvostruko slijepog ispitivanja održano je i tijekom dodatne dvije godine liječenja u sklopu nastavka otvorenog kliničkog ispitivanja. Smanjenje veličine prostate dovodi do smirivanja simptoma i smanjuje rizik za AUR i operaciju prostate zbog BHP-a.

Klinička ispitivanja:

Dutasterid 0,5 mg/dan uspoređivan je s placebom u 4325 muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP, koji su imali prostatu volumena ≥ 30 ml i vrijednost PSA unutar 1,5 - 10 ng/mL u tri dvogodišnja, multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolirana, dvostruko-slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su produljena do 4 godine, kao nastavak otvorenog ispitivanja, sa svim preostalim bolesnicima u ispitivanju na terapiji dutasteridom u istoj dozi od 0,5 mg. 37% od početno placebo-randomiziranih bolesnika i 40% od dutasterid randomiziranih bolesnika sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2.340 ispitanika uključenih u nastavak otvorenog ispitivanja završila je dvije dodatne godine tzv. otvorenog (*open-label*) liječenja.

Najvažniji parametri kliničke djelotvornosti bili su Indeks simptoma Američkog urološkog udruženja (*engl. American Urological Association Symptom Indeks, AUA-SI*), maksimalni protok urina (Q_{max}) te incidencija akutne urinarne retencije i operacija prostate zbog BHP-a.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima BHP, s maksimalnim zbrojem od 35 bodova. Na početku je prosječni rezultat bio 17. Nakon 6 mjeseci, te jedne, odnosno dvije godine liječenja, skupina koja je primala placebo pokazala je poboljšanje za 2,5 (6 mjeseci), 2,5 (1. godina) i 2,3 (2. godina) boda, dok je skupina koja je primala dutasterid pokazala poboljšanje za 3,2, 3,8 i 4,5 boda. Razlike između skupina su statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepa terapije održano je i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni protok urina)

Prosječna početna vrijednost Q_{max} u ispitivanjima bila je oko 10 ml/s (normalni $Q_{max} \geq 15$ ml/s). Nakon godinu dana protok mokraće u skupini koja je primala placebo poboljšao se za 0,8 a nakon dvije godine za 0,9 ml/s, dok je poboljšanje u dutasterid skupini bilo 1,7 (prva godina) i 2,0 ml/s (druga godina). Razlika između skupina bila je statistički značajna od prvog do 24. mjeseca. Povećanje maksimalnog protoka urina vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepog ispitivanja održano je i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i kirurška intervencija

Nakon 2 godine liječenja incidencija AUR bila je 4,2% u skupini koja je primala placebo prema 1,8% u skupini liječenoj dutasteridom (smanjenje rizika za 57%). Ova razlika je statistički značajna i ukazuje da 42 bolesnika (95% interval pouzdanosti 30-73) treba liječiti tijekom 2 godine kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR.

Incidencija operacija prostate zbog BHP nakon 2 godine liječenja bila je 4,1% u skupini koja je primala placebo te 2,2% u skupini liječenoj dutasteridom (smanjenje rizika za 48%). Ova razlika je statistički značajna i znači da 51 bolesnika (95% interval pouzdanosti 33-109) treba liječiti tijekom 2 godine kako bi se izbjegla jedna kirurška intervencija.

Dlakavost

Učinak dutasterida na dlakavost nije formalno ispitivan tijekom ispitivanja faze III, međutim inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti gubitak kose i mogu inducirati rast kose u osoba s muškom androgenom alopecijom.

Funkcija štitnjače

Funkcija štitnjače proučavana je u jednogodišnjem ispitivanju u zdravih muškaraca. Razine slobodnog tiroksina ostale su stabilne tijekom liječenja dutasteridom, ali su razine TSH bile blago povišene (za 0,4 MCIU/mL) u odnosu na placebo na kraju jednogodišnjeg liječenja. Međutim, budući da su razine TSH bile varijabilne, da je medijan TSH raspona (1,4 – 1,9 MCIU/mL) ostao unutar normalnih granica (0,5 - 5/6 MCIU/mL), te da su razine slobodnog tiroksina bile stabilne unutar normalnog raspona i slične za placebo i dutasterid, promjene u TSH ne smatraju se klinički značajnima. Niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo da dutasterid štetno djeluje na funkciju štitnjače.

Neoplazija dojke

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima u kojima je izloženost dutasteridu iznosila 3374 bolesnik-godina i koja su u vrijeme registracije produljena za dvije godine otvorenim ispitivanjem, zabilježena su 2 slučaja karcinoma dojke u skupini bolesnika koji su primali dutasterid i jedan slučaj u skupini koja je primala placebo. Četverogodišnja klinička ispitivanja CombAT i REDUCE, u kojima je izloženost dutasteridu bila 17489 bolesnika-godina i izloženost kombinaciji dutasterid/tamsulozin 5027 bolesnika-godina, nisu pokazala dodatne neoplazme dojki niti u jednoj skupini.

Dva epidemiološka ispitivanja usporednih grupa, od kojih se jedno provodilo u SAD-u (n=339 slučajeva karcinoma dojke i n= 6780 u kontrolnoj skupini), a drugo se temelju baze podataka iz Ujedinjenog Kraljevstva (n=398 slučajeva karcinoma dojke i n=3930 u kontrolnoj skupini) nisu pokazala porast rizika za razvoj karcinoma dojke u muškaraca koji su uzimali inhibitore 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 4.4.). Rezultati prvog ispitivanja nisu pronašli pozitivnu povezanost karcinoma dojke u muškaraca (relativni rizik za ≥ 1 godine primjene prije dijagnoze karcinoma dojke u usporedbi s < 1 godine primjene: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugom ispitivanju, procijenjeni omjer izgleda za karcinom dojke povezan s primjenom inhibitora 5-alfa reduktaze u usporedbi s ne-primjenom bio je 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Povezanost između pojave karcinoma dojke u muškaraca i dugotrajne upotrebe dutasterida nije utvrđena.

Učinak na plodnost u muškaraca

Učinak dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemena ispitivan je u zdravih ispitanika u dobi od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna prosječni postotci smanjenja ukupnog broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23%, 26%, odnosno 18%, u skupini liječenoj dutasteridom nakon prilagodbe prema promjenama početnih vrijednosti u skupini koja je primala placebo. Koncentracija i morfologija spermija nisu se mijenjale. U dodatna 24 tjedna praćenja nakon liječenja, srednji postotak promjene ukupnog broja spermija u skupini liječenoj dutasteridom ostao je 23% niži nego na početku. Iako su prosječne vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar granica normale i nisu ispunile unaprijed postavljene kriterije za klinički značajnu promjenu (30%), u dva ispitanika u skupini koja je primala dutasterid zabilježeno je smanjenje broja spermija za više od 90% od početnih vrijednosti nakon 52 tjedna, uz djelomični oporavak tijekom dodatna 24 tjedna praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

DUTASTERID U KOMBINACIJI S ALFA BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Liječenje dutasteridom u dozi od 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozinom u dozi od 0,4 mg/dan (n = 1611) ili kombinacijom 0,5 mg dutasterida i 0,4 mg tamsulozina (n = 1610) ispitivano je u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima benigne hiperplazije prostate (BHP) čija je prostata bila volumena ≥ 30 ml, a PSA vrijednost unutar raspona od 1,5 - 10 ng/mL tijekom multicentričnog, međunarodnog, randomiziranog, dvostruko-slijepog ispitivanja u paralelnim skupinama (CombAT ispitivanje). Oko 53% ispitanika prethodno je liječeno inhibitorima 5-alfa reduktaze ili alfa blokatorima. Primarni ishod djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja bila je promjena u internacionalnom zbroju simptoma prostate (engl. *International Prostate Symptom Score, IPSS*). IPSS upitnik se sastoji od 8 dijelova temeljenih na AUA-SI, s dodatnim pitanjem o kvaliteti života. Sekundarni ishodi djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja bili su maksimalni protok urina (Qmax) i volumen prostate. Kombinirana terapija je postigla značajnu promjenu IPSS od 3. mjeseca liječenja u odnosu na dutasterid, te od 9. mjeseca liječenja u odnosu na tamsulozin. Za Qmax, kombinacija je značajna od 6. mjeseca liječenja u odnosu i na dutasterid i na tamsulozin.

Primarni ishod djelotvornosti nakon 4 godine liječenja bilo je vrijeme do prve akutne urinarne retencije (AUR) ili operacije povezane s benignom hiperplazijom prostate. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana terapija statistički je značajno smanjila rizik od AUR ili operacije povezane s benignom hiperplazijom prostate (smanjenje rizika od 65,8%, $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]) u odnosu na monoterapiju tamsulozinom. Incidencija AUR ili operacije povezane s benignom hiperplazijom prostate do 4. godine bila je 4,2% pri primjeni kombinirane terapije i 11,9% pri primjeni tamsulozina ($p < 0,001$). U usporedbi s monoterapijom dutasteridom, kombinirana terapija smanjila je rizik nastanka AUR ili operacije povezane s benignom hiperplazijom prostate za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidencija AUR ili operacije povezane s benignom hiperplazijom prostate do 4. godine iznosila je 4,2% pri primjeni kombinirane terapije i 5,2% pri primjeni dutasterida.

Sekundarni ishodi djelotvornosti nakon 4 godine liječenja uključivali su vrijeme do kliničke progresije (definirane kao: pogoršanje IPSS-a za ≥ 4 boda, AUR povezane s benignom hiperplazijom prostate, inkontinencije, urinarne infekcije i insuficijencije bubrega), promjenu u IPSS-u, maksimalnu brzinu protoka urina (Qmax) i volumen prostate. Rezultati dobiveni nakon 4 godine liječenja prikazani su u sljedećoj tablici:

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili kirurški zahvat uslijed BPH (%)	incidencija u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (mL/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostate (ml)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a

	odnosu na početnu vrijednost)			
Volumen prijelazne zone prostate (ml) #	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost u %)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BHP Impact Index (BII) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS pitanje br.8 (zdravstveni status vezan uz BHP) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Početne vrijednosti su prosječne vrijednosti, a promjene u odnosu na početnu vrijednost su prilagođene prosječne vrijednosti.

* klinička progresija je definirana: pogoršanjem IPPS-a za ≥ 4 boda, pojavom događaja vezanih uz BHP-AUR, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta i bubrežna insuficijencija

mjereno na odabranim ispitivačkim mjestima (13% od randomiziranih ispitanika)

a. Kombinacija je postigla značajnost ($p < 0,001$) vs. tamsulozin u 48. mjesecu

b. Kombinacija je postigla značajnost ($p < 0,001$) vs. dutasterid u 48. mjesecu

Kardiovaskularne nuspojave

U četverogodišnjem ispitivanju liječenja BHP dutasteridom u kombinaciji s tamsulozinom u 4884 muškaraca (CombAT ispitivanje), incidencija združenog pojma zatajenja srca u skupini koja je primala kombinaciju lijekova (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u obje skupine na monoterapiji: dutasterid (4/1623, 0,2%) i tamsulozin (10/1611, 0,6%).

U odvojenom četverogodišnjem ispitivanju u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, (s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnim PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce između 50 i 60 godina, ili između 3 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce starije od 60 godina) (ispitivanje REDUCE), zabilježena je viša incidencija združenog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su uzimali dutasterid 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%), u odnosu na ispitanike na placebo (16/4126, 0,4%). Post-hoc analiza je pokazala višu incidenciju združenog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su istodobno uzimali dutasterid i alfa blokator (12/1152, 1,0%), u odnosu na ispitanike na dutasteridu bez alfa blokatora (18/2953, 0,6%), na placebo i alfa blokatoru (1/1399, <0,1%), ili placebo bez alfa blokatora (15/2727, 0,6%) (vidjeti dio 4.4.).

U meta-analizi 12 randomiziranih, kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom ili s drugim lijekom (n=18 802), koja je ocjenjivala rizik od razvoja kardiovaskularnih nuspojava zbog uzimanja dutasterida (u usporedbi s kontrolama), nije nađeno konzistentno, značajno povećanje rizika od zatajenja srca (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akutnog infarkta miokarda (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) ili moždanog udara (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Karcinom prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

U četverogodišnjem ispitivanju usporedbe placeba i dutasterida u 8231 muškaraca u dobi od 50 do 75 godina (s prethodno negativnim nalazima biopsije za karcinom prostate, pri početnim PSA vrijednostima između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce u dobi od 50 do 60 godina, odnosno između 3 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce starije od 60 godina) (ispitivanje REDUCE), za 6706 ispitanika su dobiveni podaci

nakon biopsije prostate iglom (obvezno prema protokolu) što je omogućilo analizu i utvrđivanje Gleasonovog zbroja. Dijagnoza karcinoma prostate postavljena je za 1517 ispitanika u ispitivanju. Karcinom prostate otkriven biopsijom u obje je terapijske skupine u većini slučajeva klasificiran kao karcinom niskog stupnja maligniteta (Gleasonov zbroj 5-6, 70%).

Viša incidencija karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10 bila je veća u skupini koja je uzimala dutasterid (n=29, 0,9%) nego u onoj koja je uzimala placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). U prvoj i drugoj godini ispitivanja, broj ispitanika s karcinomom Gleasonovog zbroja 8-10 bio je sličan u skupini koja je uzimala dutasterid (n=17, 0,5%) i placebo skupini (n=18, 0,5%). U trećoj i četvrtoj godini, više slučajeva karcinoma Gleasonovog zbroja 8-10 dijagnosticirano je u skupini koja je uzimala dutasterid (n=12, 0,5%) nego u placebo skupini (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nisu raspoloživi podaci o učinku dutasterida nakon 4 godine u muškaraca s rizikom za razvoj karcinoma prostate. Postotak ispitanika s dijagnosticiranim karcinomom Gleasonovog zbroja 8-10 bio je konzistentan tijekom ispitivanja (u 1. do 2. godini i u 3. do 4. godini) u skupini koja je uzimala dutasterid (0,5% u svakom vremenskom razdoblju), dok je u placebo skupini postotak ispitanika s dijagnosticiranim karcinomom Gleasonovog zbroja 8-10 bio niži u 3. do 4. godini nego u 1. do 2. godini (<0,1%, prema 0,5%) (vidjeti dio 4.4.). Nije bilo razlika u incidenciji karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 7-10 (p=0,81).

U dodatnom dvogodišnjem ispitivanju u razdoblju praćenja REDUCE ispitivanja nije identificiran niti jedan novi slučaj karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10.

U četverogodišnjem ispitivanju benigne hiperplazije prostate (CombAT), u kojem protokol nije predvidio biopsiju i u kojem su sve dijagnoze karcinoma prostate temeljene na indiciranoj biopsiji, stope karcinoma Gleasonovog zbroja 8-10 bile su 0,5% (n=8) za dutasterid, 0,7% (n=11) za tamsulozin i 0,3% (n=5) za kombiniranu terapiju.

Četiri različita epidemiološka ispitivanja populacije (od kojih su se dva temeljila na ukupnoj populaciji od 174 895, jedno na populaciji od 13 892 i jedno na populaciji od 38 058 ispitanika) pokazala su da primjena inhibitora 5-alfa reduktaze nije povezana s pojavom karcinoma prostate visoke malignosti, karcinoma prostate ili s ukupnom smrtnošću.

Odnos između dutasterida i karcinoma prostate visokog stupnja maligniteta nije jasan.

Učinci na spolnu funkciju

Učinci kombinacije fiksnih doza dutasterida i tamsulozina na spolnu funkciju ocjenjivali su se u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u spolno aktivnih muškaraca s BPH-om (n=243 za kombinaciju dutasterida i tamsulozina, n=246 za placebo). Nakon 12 mjeseci, opaženo je statistički značajno (p<0,001) veće smanjenje (pogoršanje) rezultata Upitnika o muškom spolnom zdravlju (engl. *Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ) u skupini koja je primala kombinaciju. Smanjenje je uglavnom bilo povezano s pogoršanjem u domenama ejakulacije i ukupnog zadovoljstva, a ne u domenama erekcije. Ovi učinci nisu utjecali na percepciju ispitanika o kombinaciji, koju su ocjenjivali statistički značajno većim stupnjem zadovoljstva tijekom cijelog ispitivanja u usporedbi s placebo (p<0,05). U ovom su se ispitivanju seksualni štetni učinci javljali tijekom 12 mjeseci liječenja, a približno polovica ih se povukla unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Poznato je da kombinacija dutasterida i tamsulozina, kao i dutasterid u monoterapiji, uzrokuju nuspojave na spolnu funkciju (vidjeti dio 4.8.).

Kao što je primijećeno u drugim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanja CombAT i REDUCE, incidencija štetnih događaja povezanih sa spolnom funkcijom smanjuje se tijekom vremena s nastavkom liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršna koncentracija dutasterida u serumu, nakon oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg, postiže se nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 60%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost dutasterida.

Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen raspodjele (300 do 500 l) i visoku sposobnost vezivanja na proteine plazme (>99,5%). Nakon dnevnog doziranja, koncentracije dutasterida u serumu postižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana liječenja, a otprilike 90% nakon 3 mjeseca. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) od otprilike 40 ng/mL postižu se nakon 6 mjeseci primjene doze od 0,5 mg na dan. Prosječno 11,5% dutasterida iz seruma prelazi u sjeme.

Biotransformacija

Dutasterid se ekstenzivno metabolizira *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metabolizira pomoću citokroma P450 3A4 i 3A5 u tri monohidroksilatna metabolita i jedan dihidroksilatni metabolit.

Eliminacija

Nakon oralne primjene dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan do stanja dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (prosječno 5,4%) primijenjene doze izlučuje se nepromijenjeno u feces. Ostatak se izlučuje u feces u obliku 4 glavna metabolita koji obuhvaćaju 39%, 21%, 7% i 7% lijeka te 6 manjih metabolita manje od 5% svaki). Nepromijenjeni dutasterid se nalazi u ljudskom urinu samo u tragovima (manje od 0,1% doze).

Eliminacija dutasterida ovisna je o dozi i može se opisati pomoću 2 paralelna eliminacijska puta, jednog kod kojeg je moguća saturacija u klinički značajnim koncentracijama i drugog kod kojeg nije moguća saturacija.

Kod niskih koncentracija u serumu (manje od 3 ng/mL), dutasterid se izlučuje brzo pomoću oba eliminacijska puta: jednog ovisnog o koncentraciji i drugog neovisnog o koncentraciji. Pojedinačna doza od 5 mg ili manja ima brzi klirens i kratko poluvrijeme eliminacije od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponavljanja doze od 0,5 mg/dan, dominira sporiji linearni eliminacijski put, a poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 3-5 tjedana.

Starije osobe

Farmakokinetika dutasterida je procjenjivana u 36 zdravih muških ispitanika u dobi od 24 do 87 godina nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida.

Nije bilo značajnog utjecaja dobi na izloženost dutasteridu, međutim poluvrijeme je bilo kraće u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvrijeme nije bilo statistički različito u usporedbi skupine od 50-69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitan. Manje od 0,1% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 0,5 mg dutasterida pronađeno je u ljudskom urinu, stoga se ne predviđa klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitan (vidjeti dio 4.3.). Budući da se dutasterid eliminira uglavnom metabolizmom, očekuje se da će razine dutasterida u plazmi biti povišene u ovih bolesnika, a poluvrijeme dutasterida produženo (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u mužjaka štakora pokazala su smanjenu težinu prostate i sjemenskih mjehurića, smanjenu sekreciju akcesornih genitalnih žlijezda i redukciju pokazatelja fertiliteta (uzrokovanu farmakološkim učinkom dutasterida). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze primijećena je feminizacija muških fetusa u štakora i zečeva pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog razdoblja. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjakom tretiranim dutasteridom. Primjenom dutasterida tijekom gestacijskog razdoblja u primata, nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala doze dutasterida veće od onih koje se mogu pojaviti u ljudskoj sjemenoj tekućini.

Mala je vjerojatnost štetnog učinka dutasterida iz sjemena na muški fetus.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

butilhidroksitoluen
glicerolkaprilokaprat

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Ostali sastojci:

trigliceridi, srednje duljine lanca,
voda pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28, 30, 50 i 60 mekih kapsula u neprozirnom (PVC/PVdC//Al) blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Dutasterid se apsorbira kroz kožu i zato se mora izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama. Ukoliko je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom, područje kontakta je potrebno odmah isprati sapunom i vodom (vidjeti dio 4.4)

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-819192198

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. studenoga 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.08.2025.